

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ÜBER DEN EINFLUSS VON THEOPHYLLIN
AUF VERSCHIEDENE MUSKELMECHANISCHE PARAMETER AM
ISOLIERTEN KATZENPAPILLARMUSKEL UNTER ISOMETRISCHEN
UND AUXOTONISCHEN BEDINGUNGEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Hermann Greiner
aus
Pirmasens

Mainz 1976

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ÜBER DEN EINFLUSS VON THEOPHYLLIN
AUF VERSCHIEDENE MUSKELMECHANISCHE PARAMETER AM
ISOLIERTEN KATZENPAPILLARMUSKEL UNTER ISOMETRISCHEN
UND AUXOTONISCHEN BEDINGUNGEN



Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Hermann Greiner
aus
Pirmasens

Mainz 1976



Fachbereichsdekan:

Prof. Dr. P. Klein

Referent:

Prof. Dr. H. Scholz

Korreferent:

Prof. Dr. K.J. Netter

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Juni 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methode	2
1. Präparat	2
2. Lösungen, Substanz	3
3. Versuchsaufbau	3
4. Vorspannung, Reizung, Äquilibration	6
5. Kontrolle, Konzentrationswirkungskurven	6
6. Mechanogramm, Auswertung	8
7. Statistische Bearbeitung	11
a) Datenbeschreibung	
b) Statistische Analyse	
C. Ergebnisse	14
1. Einfluß von Theophyllin auf die verschiedenen muskelmechanischen Parameter bei isometrischer Registrierung	14
2. Vergleich von isometrischer und auxotonischer Registrierung des Kontraktionsverlaufes unter Kontrollbedingungen	21
3. Einfluß von Theophyllin auf die verschiedenen muskelmechanischen Parameter bei auxotonischer Registrierung und Vergleich mit den isometrisch gefundenen Ergebnissen	22
D. Diskussion	26
1. Einführung	26
2. Einfluß von Theophyllin auf die verschiedenen muskelmechanischen Parameter bei isometrischer Registrierung	26
3. Vorbemerkung zur auxotonischen Versuchsreihe	29

4. Einfluß von Theophyllin auf die verschiedenen muskelmechanischen Parameter bei auxotonischer Registrierung und Vergleich mit den isometrisch gefundenen Ergebnissen	30
5. Wertung der untersuchten Parameter im Hinblick auf die Theophyllinwirkung	32
6. Wertung der Registriermethode	34
E. Zusammenfassung	36
F. Literaturverzeichnis	38

Lebenslauf

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

MG	:	Molekulargewicht
M, mM	:	molar (= mol/l), millimolar
min, sec, msec	:	Minute, Sekunde, Millisekunde
kg, g, mg	:	Kilogramm, Gramm, Milligramm
l, ml	:	Liter, Milliliter
cm, mm	:	Zentimeter, Millimeter
Hz	:	Hertz = Impulse pro Sekunde



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Die Wirkung einer Substanz auf das Warmblüterherz läßt sich durch die Beschreibung ihres Einflusses auf die isometrische Kontraktionskurve näher charakterisieren (REITER, 1972 a).

Während die durch Katecholamine und Herzglykoside hervorgerufenen Veränderungen der isometrischen Kontraktionskurve mehrfach beschrieben worden sind (REITER und SCHÖBER, 1965; REITER, 1972 b; KLAUS, 1964; LEE and KLAUS, 1971), sind die durch Theophyllin hervorgerufenen Veränderungen weniger gut untersucht. Insbesondere fehlen detaillierte Informationen darüber, wie Theophyllin über einen größeren Konzentrationsbereich die verschiedenen Parameter der isometrischen Kontraktionskurve beeinflußt. Deshalb sollte in der vorgelegten Arbeit die Wirkung von Theophyllin über einen größeren Konzentrationsbereich am isolierten Katzenpapillarmuskel untersucht werden. Dabei sollte der Einfluß von Theophyllin auf folgende Parameter festgestellt werden: Kraft, Anstiegszeit, Erschlaffungszeit, Gesamtdauer, mittlere und maximale Anstiegsgeschwindigkeit, mittlere und maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit.

Zur Prüfung der Vergleichbarkeit der erhaltenen Ergebnisse mit Ergebnissen der Literatur (z.B. BLINKS et al., 1972; MARCUS et al., 1972), die mit anderen Registriersystemen gewonnen wurden, wurde diese Untersuchung parallel in zwei Versuchsreihen mit verschiedenen (auxotonisch, isometrisch) Registriersystemen durchgeführt.

B. METHODE

1. Präparat

Alle Versuche wurden durchgeführt an Papillarmuskeln aus dem rechten Herzen von Katzen, deren durchschnittliches Gewicht $1030 \pm 90 \text{ g}^{*)}$ betrug. Narkotisiert wurden die Katzen mit Na-Pentobarbital (Nembutal^(R)) in einer Dosierung von 25 mg/kg Tiergewicht. Nach Erlöschen des Hornhautreflexes, meist innerhalb 10 min nach der intraperitonealen Injektion, wurde der Brustkorb der Tiere im Bereich des Brustbeines weit eröffnet. Die noch schlagenden Herzen wurden möglichst schnell zusammen mit Herzbeutel und Gefäßstümpfen entnommen. Die Weiterpräparation erfolgte in carbogenäquibrierter (95% O₂ und 5% CO₂) Tyrodelösung von Zimmertemperatur in einer Petrischale. Der Herzbeutel wurde aufgeschnitten und zusammen mit den Vorhöfen entlang der Vorhofkammergrenze von den beiden Herzkammern abgetrennt. Durch einen Schnitt im Sulcus interventricularis von der Basis zur Herzspitze wurde die rechte Kammer eröffnet und die Papillarmuskeln freigelegt. Diese wurden nun unter Vermeiden zu starker Dehnung herauspräpariert, wobei die Chordae tendineae belassen wurden.

Verwendung bei den Versuchen fanden nur Muskeln, deren größter Durchmesser geringer als 1,1 mm war. Der Muskelquerschnitt lag bei den 35 Versuchspräparaten bei $0,48 \pm 0,03 \text{ mm}^2$, womit eine ausreichende Sauerstoffdiffusion zu allen Muskelzellen angenommen werden durfte (KOCH-WESER, 1963).

*) Im Folgenden wird mit Zahlenangaben der Form $a \pm b$ stets ein arithmetisches Mittel mit dem zugehörigen Standardfehler bezeichnet.

Nach Versuchsende wurden für jeden Muskel die Länge und die beiden queren Durchmesser unter einem Mikroskop gemessen. Anschließend wurden sie unter standardisierten Bedingungen (90 sec zwischen Blau-bandfilterpapier und zwei Glasplatten bei einer Belastung von 280 g) abgepreßt und sofort gewogen. Danach wurden die Muskeln über 24 Stunden bei 100°C getrocknet und erneut gewogen. Diese so ermittelten Gewichte finden sich als Feucht- bzw. Trockengewicht in Tab. 1. Der Muskelquerschnitt errechnet sich aus den beiden Durchmessern.

2. Lösungen, Substanz

Die verwendete Tyrodelösung wurde an jedem Versuchstag aus drei konzentrierten Stammlösungen frisch hergestellt und hatte folgende Zusammensetzung (Angaben in mM): NaCl 136,9; KCl 5,4; $MgCl_2$ 1,05; NaH_2PO_4 0,42; $NaHCO_3$ 11,9; $CaCl_2$ 1,8; pro Liter dieser Tyrodelösung wurde noch je 1 g Glucose und 50 mg Ascorbinsäure zugesetzt. Als Substanz verwendet wurde Theophyllin wasserfrei D.A.B. 7 (MG : 180,2), C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim. Unter Erwärmen von Thyrodelösung auf etwa 50°C wurde an jedem Versuchstag aus der Trockensubstanz eine 1%ige Theophyllinstammlösung ($5,55 \times 10^{-2} M$) hergestellt und diese dann mit substanzfreier Tyrodelösung auf die sieben benutzten Wirkstoffkonzentrationen verdünnt. Die Theophyllinendkonzentrationen in den Bädern waren im Einzelnen: $4,5 \times 10^{-4} M$; $10^{-3} M$; $2,2 \times 10^{-3} M$; $4,5 \times 10^{-3} M$; $10^{-2} M$; $2,2 \times 10^{-2} M$; $4,5 \times 10^{-2} M$.

3. Versuchsaufbau

Der Papillarmuskel wurde in einem Organbad zwischen zwei Platinreizelektroden aufgehängt. Das Bad war gefüllt mit 50 ml carbogengesättigter Tyrodelösung, deren pH-Wert während des gesamten Versuches 7,4 betrug. Mit einem eigenen Thermostatenkreislauf wurde die Temperatur

Serie	N	Tier- gewicht (g)	Feucht- gewicht (mg)	Trocken- gewicht (mg)	Quer- schnitts- fläche (mm ²)	Länge (mm)	Diastol. Spannung bei Versuchsbeginn (g)	Spannung (g/mm ²)	Systol. Spannung bei Versuchsbeginn (g)	Spannung (g/mm ²)
A.	15	1 320 ± 120	4,9 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,56 ± 0,05	7,1 ± 0,5	1,14 ± 0,05	2,28 ± 0,24	0,56 ± 0,07	0,97 ± 0,06
I.	20	810 ± 70	4,0 ± 0,3	1,0 ± 0,1	0,43 ± 0,03	6,1 ± 0,2	1,64 ± 0,09	4,34 ± 0,41	1,31 ± 0,11	3,17 ± 0,15
Total	35	1 031 ± 90	4,4 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,48 ± 0,03	6,5 ± 0,2				

Tabelle 1: Körpergewicht der Katzen und Eigenschaften der verwendeten Papillarmuskeln bei zwei Versuchsserien
(A.: auxotonische Registrierung; I.: isometrische Registrierung).

der Badlösung konstant bei 35°C gehalten. Für jeden Muskel standen zwei Organbäder zur Verfügung, die über eine Schwenkvorrichtung innerhalb weniger sec gegeneinander ausgewechselt werden konnten.

a) Auxotonische Versuchsanordnung:

In der ersten der beiden Versuchsserien sollte die Kraftentwicklung der Papillarmuskeln auxotonisch registriert werden. Die Papillarmuskeln wurden zuerst an beiden Enden mit dünnen Seidenfäden fixiert, deren Verlängerung vom muskulären Muskelende als etwa 1 cm langer Doppelfaden an der unteren Muskelhalterung befestigt wurde, während vom sehnigen Muskelende ein etwa 20 cm langer Einzelfaden die Verbindung zum Dehnungsmeßstreifen (Grass Ft .03) herstellte. Die Eigenauslenkung des Dehnungsmeßstreifens betrug $0,4\text{ mm/g}$. Damit konnte die isotonische Komponente einer Unterstützungszuckung an zwei Stellen dieses Systems wirksam werden, zum ersten an der Verformbarkeit der Seidenfäden und zweitens an der notwendigen Auslenkung des Dehnungsmeßstreifens.

b) Isometrische Versuchsanordnung:

Gegenüber der auxotonischen Versuchsreihe wurden zur Registrierung isometrischer Kontraktionen zwei wesentliche Änderungen vorgenommen. Zunächst wurde die Aufhängevorrichtung in zweifacher Hinsicht umgestaltet. Das muskuläre Ende der Papillarmuskeln wurde direkt in die Muskelhalterung eingeklemmt, während ihr sehniges Ende mit einem Seidenfaden direkt an einen geraden, $0,5\text{ mm}$ dicken und 18 cm langen Draht fixiert wurde. Dieser stellte nun die Verbindung zu einem Differenztransformator (W. Fleck) her. Die Konstruktion des Differenztransformators ermöglichte im Gegensatz zum Dehnungsmeßstreifen eine Registrierung der Kraft ohne wesentliche Eigenauslenkung (etwa $0,005\text{ mm/g}$). Die Kontraktionskurven wurden in beiden Versuchsreihen mit einem Direktschreiber (Hellige Helco Scriptor) aufgezeichnet und zwar die Kraft kontinuierlich bei einem Papiervorschub von $0,1\text{ mm/sec}$ und die Einzelmechanogramme zu bestimmten Zeiten bei einem Papier-

vorschub von 100 mm/sec.

4. Vorspannung, Reizung, Äquilibration

Alle Papillarmuskeln wurden zunächst mit 500 mg vorgespannt und so für 10 min belassen. Dann erst wurde mit der Reizung begonnen. Benutzt wurde ein Reizgerät (Grass S 6) mit Rechteckimpulsen. Bei konstanter Reizdauer von 5 msec und einer Reizfrequenz von 0,2 Hz wurde eine Reizstärke gewählt, die etwa 10% über der Reizschwelle lag. Der gereizte Muskel wurde dann solange weiter vorgespannt, bis es zu keiner Kontraktionskraftzunahme mehr kam. Die Vorspannung entsprach also dem Maximum des Längen-Spannungsdiagramms. Diese Spannung wurde als "diastolische Spannung" bezeichnet und betrug bei der auxotonen Versuchsreihe (N = 15) $1,14 \pm 0,05$ g bzw. $2,28 \pm 0,24$ g/mm², bei der isometrischen Serie (N = 20) $1,64 \pm 0,09$ g bzw. $4,34 \pm 0,41$ g/mm² (Tab. 1). Im späteren Versuchsverlauf wurde diese Vorspannung nicht mehr verändert oder korrigiert. Die Muskeln mußten nun noch mindestens 30 min schlagend äquilibrieren, bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hatte.

5. Kontrollen, Konzentrationswirkungskurven

Am Ende der Äquilibrierungszeit in substanzfreier Tyrodelösung wurden die ersten Einzelkontraktionen aufgezeichnet. Die für die einzelnen Parameter so gefundenen Kontrollwerte sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Der Wert der Kraft findet sich zusätzlich in Tabelle 1 und wird dort als "systolische Spannung" bezeichnet.

Jetzt wurden die Muskeln den einzelnen, oben bereits angegebenen Theophyllinkonzentrationen ausgesetzt. Die Einwirkungszeit betrug bei jeder Konzentration 15 min, bevor der Muskel kumulativ, d.h. ohne zwischenzeitliches Ausspülen der Substanz, der nächst höheren Konzentration ausgesetzt wurde. Dies geschah jeweils durch Umsetzen der Muskeln in das zweite, vorgewärmte und vorbegaste Organbad. Die ausgewerteten

Serie	N	Kraft (g/mm ²)	Anstiegs- zeit (msec)	Erschlaffungs- zeit (msec)	Gesamtdauer (msec)	Anstiegs- geschwindigkeit mittlere maximale (g/mm ² x sec)	Erschlaffungs- geschwindigkeit mittlere maximale (g/mm ² x sec)
A	15	0,968 ± 0,059	171 ± 5	177 ± 9	347 ± 10	5,12 ± 0,29	5,10 ± 0,39
I.	20	3,166 ± 0,153	208 ± 8	201 ± 6	409 ± 12	13,92 ± 0,29	14,24 ± 0,63
							8,25 ± 0,60
							27,79 ± 1,18

Tabelle 2: Parameter der auxotonisch (A.) und der isometrisch (I.) registrierten Kontraktionskurven von elektrisch gereizten (Frequenz 0,2 Hz) Katzenpapillarmuskeln vor Gabe von Theophyllin (entsprechend Kontrolle 1: K₁ - Werte in den Abbildungen 3 bis 7).

Einzelkontraktionen wurden am Ende jeder Einwirkungsperiode aufgezeichnet.

Nach der letzten Wirkstoffkonzentration wurden die Muskeln viermal in substanzfreier Tyrodelösung gespült, dreimal sofort zum Zeitpunkt 0 und einmal nach 15 min. Nach insgesamt 30 min Spüldauer wurden dann die letzten Einzelkontraktionen registriert. Diese K_2 -Werte dienten als Kontrolle für die Reversibilität der Effekte. Die Gesamtversuchsdauer betrug somit etwa drei Stunden pro Muskel.

Bei einigen Versuchen wurden die Einzelkontraktionen zusätzlich mit einem Oscillographen (Typ 502, Tektronix) registriert und mit einer Oscillographen-Kamera vom Bildschirm auf Polaroid-Filme abfotografiert (Abb. 1)

6. Mechanogramm, Auswertung

Die Abb. 1 zeigt anhand eines typischen, willkürlich ausgewählten Einzelversuchs die Veränderungen der Mechanogramme unter der Theophyllineinwirkung. In der Abb. 2 finden sich die Meßgrößen schematisch dargestellt, die zur Berechnung der einzelnen Parameter benötigt wurden.

Gemessen wurde die Kraft (F), die Anstiegszeit (t_1) vom Beginn der Kontraktion bis zum Kontraktionsgipfel, die Erschlaffungszeit (t_2) sowie zur Feststellung der Tangentensteigung (A ; E) die jeweilige Kraft (a_1 ; e_1) pro Zeitänderung (a_2 ; e_2). Die Anstiegs- und Erschlaffungszeiten wurden bei 10% der Kraftentwicklung gemessen, um Ablesefehlern durch eine flache Annäherung der Kurve an die Grundlinie zu entgehen. Die verwerteten Parameter ergaben sich durch Umrechnen der Meßgrößen. Als Bezugsgröße für die Kraft wurde der Muskelquerschnitt in die Berechnung miteinbezogen. Die Gesamtdauer ist die Summe aus Anstiegs- und Erschlaffungszeit. Die mittlere Anstiegs- bzw. Erschlaffungsgeschwindigkeit entspricht dem Quotienten aus 9/10 der Kraft und der Anstiegs- bzw. Erschlaffungszeit. Die maximale Anstiegs- bzw. Erschlaffungsgeschwindigkeit errechnet sich als Steigung der Tangente

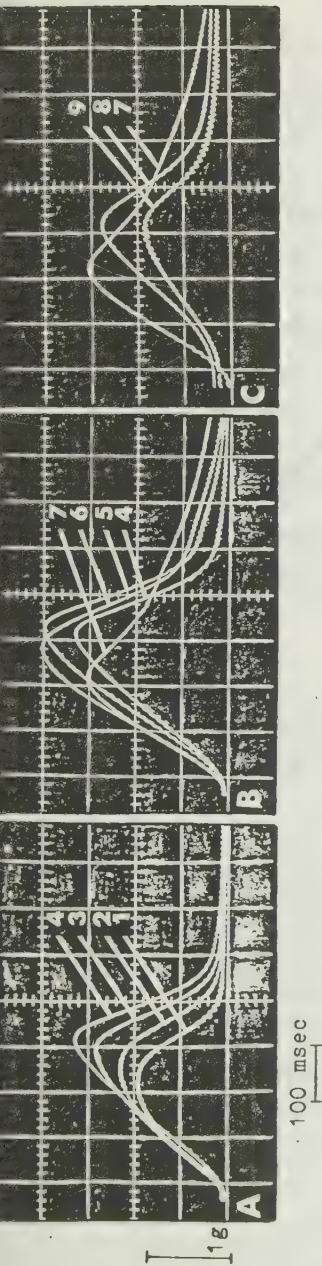


Abb. 1:

Mechanogramme eines Katzenpapillarmuskels während eines typischen Einzelversuches (Vers. Nr. 135; isometrische Registrierung).

Zur besseren Übersichtlichkeit der Mechanogrammveränderungen wurden die Einzelmechanogramme auf drei Fotos (A, B, C) verteilt. In Abänderung zu den Abb. 3 bis 7 fehlt die Konzentration $4,5 \times 10^{-4}$ M Theophyllin; zusätzlich aufgenommen ist ein Mechanogramm nach 15 min Spülphase. Die letzte Konzentration des vorhergehenden Bildes ist jeweils im folgenden nochmals aufgenommen.

1 : Kontrolle vor Substanzzugabe; 2 : 10^{-3} M; 3 : $2,2 \times 10^{-3}$ M; 4 : $4,5 \times 10^{-3}$ M; 5 : 10^{-2} M; 6 : $2,2 \times 10^{-2}$ M; 7 : $4,5 \times 10^{-2}$ M; 8 : 15 min nach Ausspülen der letzten Substanzkonzentration; 9 : 30 min nach Ausspülen. Die Angaben in M beziehen sich auf Theophyllin. Die Einwirkzeit betrug bei jeder Konzentration 15 min.

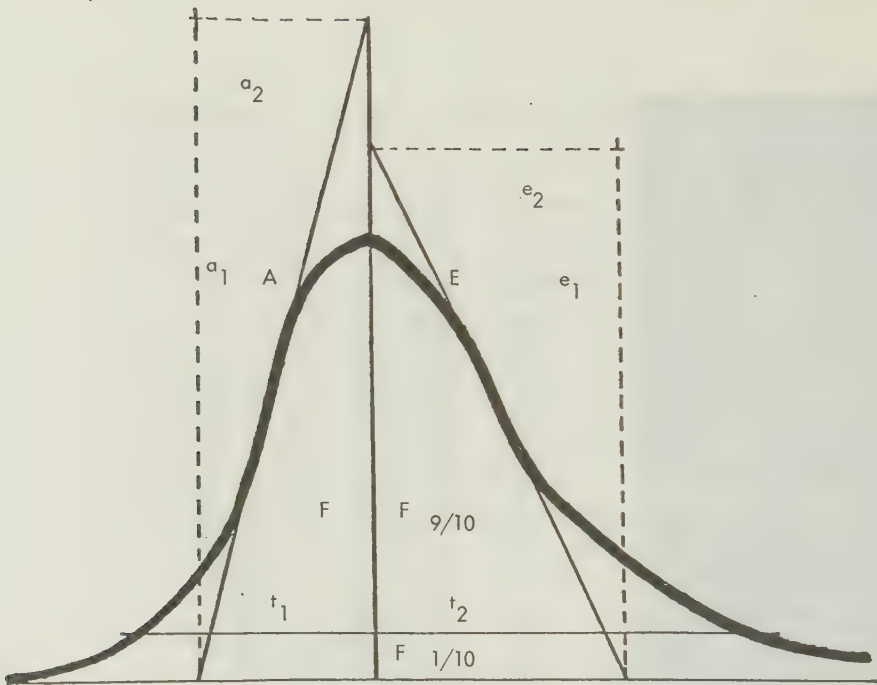


Abb. 2:

Schematische Zeichnung eines Kontraktionsmechanogramms zur Erläuterung der Meßgrößen.

F : Kraft

A : Tangente am steilsten Teil der aufsteigenden Kontraktionskurve (a_1 / a_2).
Sie entspricht der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit.

E : Tangente am steilsten Teil der absteigenden Kontraktionskurve (e_1 / e_2).
Sie entspricht der maximalen Erschlaffungsgeschwindigkeit.

t_1 : Anstiegszeit

t_2 : Erschlaffungszeit

A bzw. E an dem jeweils steilsten Teil der Kontraktionskurve.

7. Statistische Bearbeitung

a) Datenbeschreibung

In jeder der beiden Versuchsreihen (auxoton, isometrisch) wurde für die verschiedenen untersuchten muskelmechanischen Parameter bei jeder einzelnen Wirkstoffkonzentration das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und der Standardfehler des Mittelwertes berechnet. Die bei Verbinden benachbarter Punkte durch Streckenzüge erhaltenen Durchschnittsprofile sind in den Abbildungen 3 bis 7 dargestellt, wobei die entsprechenden Standardfehler der Mittelwerte durch Intervalle entsprechender Länge veranschaulicht werden.

b) Statistische Analyse

Um zu überprüfen, ob die zwischen Paaren einander entsprechender Profile gefundenen Unterschiede größer sind als aufgrund "zufälliger", durch die Auswahl von Stichproben begrenzten Umfangs bedingter Gegebenheiten erwartet werden kann, und d.h. statistisch signifikant angesehen werden dürfen, benutzten wir die von MORRISON (1967; Kap.4,7) beschriebene Methode der "Profilanalyse für zwei unabhängige Gruppen". Mit Hilfe dieses Testverfahrens, das vereinfacht gesagt, als eine multivariate Verallgemeinerung des häufig sogenannten "Student'schen t-Test" zu betrachten ist, wurden für jeden Meßparameter und für jede der benutzten Substanzkonzentrationen die folgenden Hypothesen geprüft:

- (1) Die Konzentrations-Wirkungs-Profile mit auxotonischer und isometrischer Registriermethode verlaufen parallel.
- (2) Die Konzentrations-Wirkungs-Profile mit auxotonischer und isometrischer Registriermethode sind punktweise identisch.

Da die zweite Hypothese offenbar die erste impliziert, wurde jene nur in den Fällen getestet, wo die Prüfung der Parallelitätshypothese deren Annahme ergeben hatte. Die bei dem hier verwendeten statistischen Testverfahren benötigte Prüfstatistik ist die sogenannte Hotelling'sche T^2 -Statistik, zu der sich eine einfache lineare Funktion angeben läßt, welche bei Zutreffen der jeweiligen Hypothese einer F-Verteilung mit entsprechend zu wählenden Parametern folgt, sodaß sich die gesuchte Irrtumswahrscheinlichkeit bei Kenntnis des Wertes der Prüfgröße unmittelbar aus einer geeigneten Tabelle (vgl. etwa Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, S. 40 ff.) ablesen läßt. Bei der Darstellung der Resultate der nach dem skizzierten Verfahren durchgeführten statistischen Analyse der Beobachtungsdaten werden Abweichungen von den bei Gültigkeit der jeweils unter Betracht stehenden Hypothese zu erwartenden Meßwertverteilungen dann als "signifikant" bezeichnet, wenn sich im Signifikanztest eine Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 0,025 (2,5 %) ergeben hat.

Unberücksichtigt bei der Profilanalyse blieben die Gesamtdauer sowie die mittlere Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit, da es sich bei diesen Parametern um Größen handelt, die sich über einfache Rechnungen direkt aus anderen statistisch geprüften Parametern ergaben. Die Werte der Prüfstatistik und die Ergebnisse der Analyse finden sich zusammengefaßt in Tab. 3.

Parameter	geprüfte Hypothese	Stichprobenumfang	Zahl der Beobachtungen pro Präparat	Wert der Teststatistik	Zahl der Freiheitsgrade ($v_1; v_2$)	Nächstgelegenes Quantil d. tabell. F-Verteilung ($v_1; v_2$)	Irrtumswahrscheinlichkeit
Kraft	Hypothese (1)	$N_1 = 15; N_2 = 20$	9	9,420	8/26	3,73	0,005 s.
	Hypothese (2)	-	-	-	-	-	-
Anstiegszeit	Hypothese (1)	$N_1 = 15; N_2 = 20$	9	5,315	8/26	3,73	0,005 s.
	Hypothese (2)	-	-	-	-	-	-
maximale Anstiegs- geschwindigkeit	Hypothese (1)	$N_1 = 15; N_2 = 20$	9	5,446	8/26	3,73	0,005 s.
	Hypothese (2)	-	-	-	-	-	-
Erschlaffungs- zeit	Hypothese (1)	$N_1 = 15; N_2 = 20$	9	1,199	8/26	1,92	0,1 ns.
	Hypothese (2)	$N_1 = 15; N_2 = 20$	9	1,583	9/25	1,89	0,1 ns.
maximale Erschlaffungs- geschwindigkeit	Hypothese (1)	$N_1 = 15; N_2 = 20$	9	1,290	8/26	1,92	0,1 ns.
	Hypothese (2)	$N_1 = 15; N_2 = 20$	9	11,322	9/25	3,64	0,005 s.

Tabelle 3: Zusammenstellung der Ergebnisse der statistischen Analyse (s.: signifikant; ns.: nicht signifikant).

C. ERGEBNISSE

1. Einfluß von Theophyllin auf die verschiedenen muskelmechanischen Parameter bei isometrischer Registrierung

Zuerst wurde der Einfluß von Theophyllin auf den Kontraktionsablauf des isolierten, elektrisch gereizten Katzenpapillarmuskel bei isometrischer Registrierung untersucht. Die Zugabe von Theophyllin erfolgte kumulativ, d.h. ohne zwischenzeitliches Ausspülen der Substanz wurden die Muskeln sofort der nächsthöheren Konzentration ausgesetzt. Die Substanzeinwirkdauer betrug bei jeder Konzentration 15 min. Die Aufzeichnung und Auswertung der Einzelkontraktionen erfolgte jeweils am Ende dieser Zeit. Es wurden insgesamt sieben Konzentrationen zwischen $4,5 \times 10^{-4}$ und $4,5 \times 10^{-2}$ M geprüft. Diese Konzentrationen umfaßten unter diesen Versuchsbedingungen und für den Katzenpapillarmuskel den "therapeutischen Konzentrationsbereich", d.h. in keinem Versuch kam es zu einer Kontraktur.

Für folgende muskelmechanische Parameter wurde der Effekt der verschiedenen Theophyllinkonzentrationen untersucht: Kraft, Anstiegszeit, Erschlaffungszeit, Gesamtdauer, mittlere und maximale Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit. Die Ergebnisse sind in den Abb. 3, 4, 5, 6 und 7 graphisch dargestellt. Die ausgefüllten Symbole stellen die unter isometrischen Bedingungen gewonnenen Parameterwerte dar. K_1 ist der Ausgangswert vor Substanzzugabe, K_2 der Kontrollwert 30 min nach Ausspülen der letzten Substanzkonzentration.

Aus Abb. 3 geht hervor, daß die Kontraktionskraft unter dem Einfluß von Theophyllin konzentrationsabhängig gesteigert wurde. Der positiv inotrope Effekt begann bei 10^{-3} M, war bei $4,5 \times 10^{-3}$ M halbmaximal und bei $2,2 \times 10^{-2}$ M maximal. Dabei kam es bis zum Maximum etwa zur Verdoppelung des Ausgangswertes. Dieser Effekt ließ sich nicht weiter steigern, sondern es kam sogar bei der nächsthöheren - im Folgenden auch als

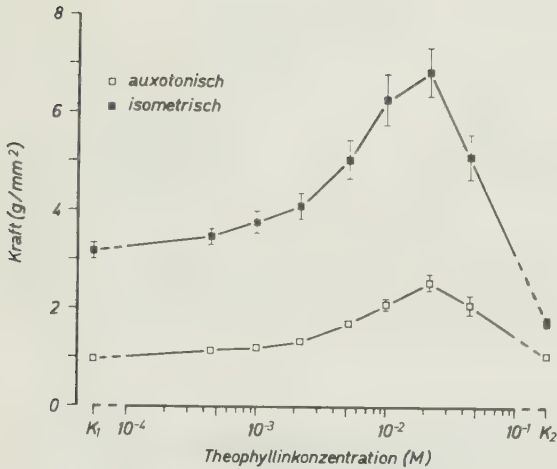


Abb. 3:

Wirkung von Theophyllin ($4,5 \times 10^{-4}$ bis $4,5 \times 10^{-2}$ M) auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter Katzenpapillarmuskeln bei auxotonischer (offene Symbole

□—□) und bei isometrischer Registrierung (ausgefüllte Symbole ■—■).

Ordinate: Kontraktionskraft in g/mm^2 unmittelbar vor Zugabe von Theophyllin (K_1 : Kontrolle 1), während der Substanzeinwirkung sowie 30 min nach Ausspülen des Theophyllins (K_2 : Kontrolle 2).

Abszisse (log. Maßstab) : Konzentrationen (M) von Theophyllin.

N : 20 (■); 15 (□).

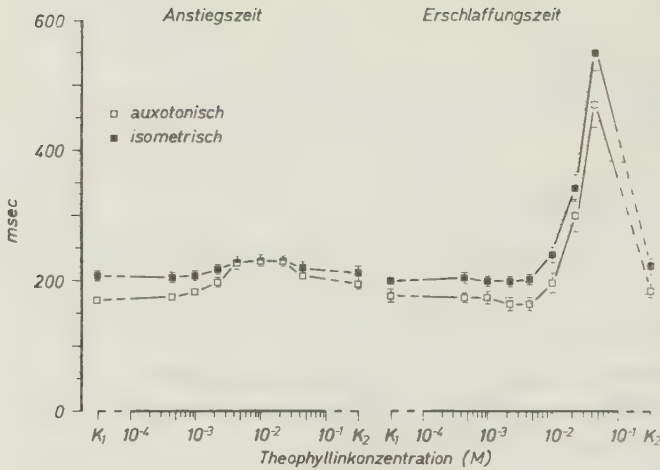


Abb. 4 :

Wirkung von Theophyllin ($4,5 \times 10^{-4}$ bis $4,5 \times 10^{-2}$ M) auf die Anstiegszeit (links) und die Erschlaffungszeit (rechts) der Kontraktion elektrisch gereizter Katzenpapillarmuskeln bei auxotonischer (offene Symbole $\square$ — $\square$) und bei isometrischer Registrierung (ausgefüllte Symbole $\blacksquare$ — $\blacksquare$).

Ordinate: Anstiegs- bzw. Erschlaffungszeit in msec unmittelbar vor Zugabe von Theophyllin (K_1 : Kontrolle 1), während der Substanzeinwirkung sowie 30 min nach Ausspülen des Theophyllins (K_2 : Kontrolle 2).

Abszisse (log. Maßstab) : Konzentrationen (M) von Theophyllin.

N : 20 ($\blacksquare$); 15 ($\square$).

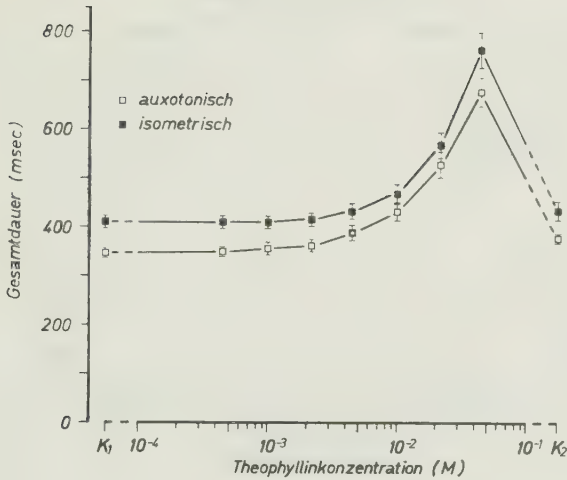


Abb. 5:

Wirkung von Theophyllin ($4,5 \times 10^{-4}$ bis $4,5 \times 10^{-2} M$) auf die Gesamtdauer der Kontraktion elektrisch gereizter Katzenpapillarmuskeln bei auxotonischer (offene Symbole □—□) und bei isometrischer Registrierung (ausgefüllte Symbole ■—■).

Ordinate: Gesamtdauer in msec unmittelbar vor Zugabe von Theophyllin (K_1 : Kontrolle 1) während der Substanzeinwirkung sowie 30 min nach Ausspülen des Theophyllins (K_2 : Kontrolle 2).

Abzisse (log. Maßstab): Konzentrationen (M) von Theophyllin.

N: 20 (■); 15 (□).

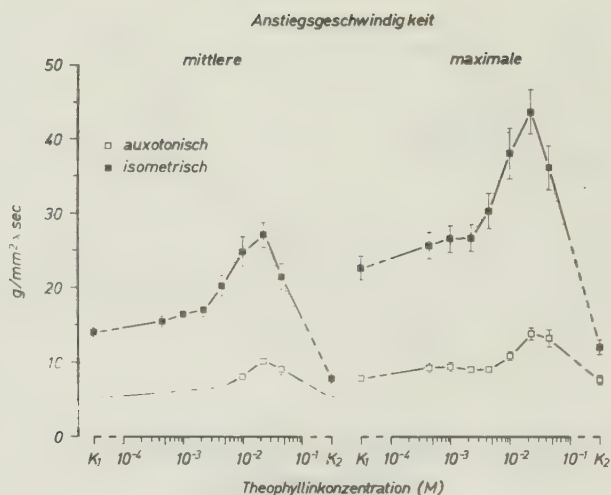


Abb. 6:

Wirkung von Theophyllin ($4,5 \times 10^{-4}$ bis $4,5 \times 10^{-2}$ M) auf die mittlere (links) und die maximale (rechts) Anstiegsgeschwindigkeit der Kontraktion elektrisch gereizter Katzenpapillarmuskeln bei auxotonischer (offene Symbole $\square$) und bei isometrischer Registrierung (ausgefüllte Symbole $\blacksquare$). Ordinate: mittlere bzw. maximale Anstiegsgeschwindigkeit in $\text{g/mm}^2 \times \text{sec}$ unmittelbar vor Zugabe von Theophyllin (K_1 : Kontrolle 1), während der Substanzeinwirkung sowie 30 min nach Ausspülen des Theophyllins (K_2 : Kontrolle 2). Abszisse (log. Maßstab): Konzentrationen (M) von Theophyllin. N: 20 ($\blacksquare$); 15 ($\square$).

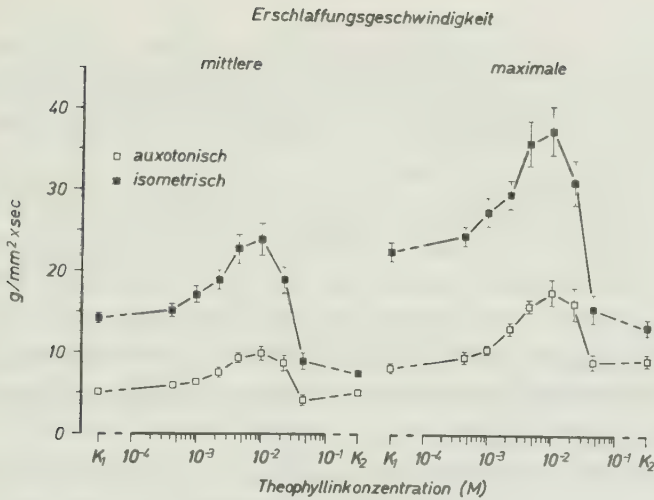


Abb. 7:

Wirkung von Theophyllin ($4,5 \times 10^{-4}$ bis $4,5 \times 10^{-2} M$) auf die mittlere (links) und die maximale (rechts) Erschlaffungsgeschwindigkeit der Kontraktion elektrisch gereizter Katzenpapillamuskeln bei auxotonischer (offene Symbole □—□) und bei isometrischer Registrierung (ausgefüllte Symbole ■—■).

Ordinate: mittlere bzw. maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit in $g/mm^2 \times sec$ unmittelbar vor Zugabe von Theophyllin (K_1 : Kontrolle 1), während der Substanzeinwirkung sowie 30 min nach Aussülen des Theophyllins (K_2 : Kontrolle 2).

Abszisse (log. Maßstab) : Konzentrationen (M) von Theophyllin.

N : 20 (■); 15 (□).

supramaximal bezeichneten - Konzentration wieder zu einer Verminderung des positiv inotropen Effektes. Nach Ausspülen der Substanz wurde der Ausgangswert der Kraft erheblich (um etwa 40%) unterschritten.

Die linke Hälfte der Abb. 4 zeigt den Theophyllineinfluß auf die Anstiegszeit. Die Anstiegszeit verlängerte sich; diese Verlängerung war jedoch im Vergleich prozentual geringer als die Änderung der Kontraktionskraft. Die Zunahme gegenüber dem Ausgangswert betrug in dem Konzentrationsbereich zwischen $4,5 \times 10^{-3}$ und $2,2 \times 10^{-2}$ M etwa 10 %. Bei der supramaximalen Konzentration und nach dem Ausspülen entsprach die Anstiegszeit wieder dem Ausgangswert.

Auf der rechten Hälfte der Abb. 4 ist der Theophyllineinfluß auf die Erschlaffungszeit dargestellt. Diese veränderte sich bis zu einer Konzentration von $4,5 \times 10^{-3}$ M nicht. Danach kam es jedoch zu einer merklichen Verlängerung. So betrug die Erschlaffungszeit bei der maximal positiv inotrop wirksamen Konzentration bereits das 1,7 - fache und bei der folgenden supramaximalen Konzentration sogar das Dreifache des Ausgangswertes. Diese deutliche Verlängerung war nach der Spülphase weitgehend reversibel.

Die Abb. 5 stellt das Kurvenprofil der Gesamtdauer dar. Es wird aus der Summe der Veränderungen von Anstiegszeit und Erschlaffungszeit bestimmt. Die geringe Zunahme der Gesamtdauer bei $2,2$ und $4,5 \times 10^{-3}$ M spiegelt die gleichzeitige Anstiegszeitverlängerung wieder. Bei den drei höheren Konzentrationen wird das Kurvenprofil der Gesamtdauer hauptsächlich durch die starke Erschlaffungszeitzunahme geprägt. Dementsprechend ist bei der supramaximalen Konzentration von $4,5 \times 10^{-2}$ M eine weitere Zunahme von Erschlaffungszeit und Gesamtdauer zu beobachten, im Unterschied zu allen anderen Parametern, wo es nach Überschreiten des Maximums zu einer Wiederabnahme der Theophyllineffekte kam.

Die Abb. 6 zeigt links die mittlere und rechts die maximale Anstiegsgeschwindigkeit, die durch Theophyllin ebenfalls gesteigert wurden. Beide

Kurvenprofile zeigen einen im Wesentlichen ähnlichen Verlauf. Das unter dem Einfluß von Theophyllin erhaltene Kurvenprofil entspricht dem Kurvenverlauf der Kraft (Abb. 3). Die Gipfelwerte liegen auch hier bei $2,2 \times 10^{-2} \text{ M}$ Theophyllin. Die K_2 - Werte nach dem Ausspülen der Substanz liegen ebenso wie bei der Kraft etwa 40% niedriger als die Ausgangswerte.

Die Abb. 7 zeigt links die mittlere und rechts die maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit. Auch diese Meßgrößen wurden durch Theophyllin gesteigert. Die beiden ähnlichen Kurven erreichen ihren Maximalwert bereits bei 10^{-2} M , bei der maximal positiv inotrop wirksamen Konzentration verminderte sich wieder die Zunahme der Erschlaffungsgeschwindigkeit und bei der supramaximalen Konzentration war sie sogar geringer als der Ausgangswert. Dieser Effekt war nach dem Ausspülen nicht reversibel. Die K_2 - Werte lagen wie bei der Anstiegsgeschwindigkeit um 40% unter den K_1 - Werten.

Die durch Theophyllin verursachten Veränderungen des Kontraktionsablaufes zeigt zusammenfassend noch einmal die Originalabbildung eines typischen Einzelversuches in Abb. 1.

2. Vergleich von isometrischer und auxotonischer Registrierung des Kontraktionsverlaufes unter Kontrollbedingungen .

Um festzustellen, welchen Einfluß die Versuchsanordnung generell auf die einzelnen Parameter hat, wurden im Folgenden alle K_1 - Werte der Abb. 3 bis 7 der auxotonischen (offene Symbole) und der isometrischen (ausgefüllte Symbole) Versuchsreihe miteinander verglichen. Die dazugehörigen Parameterwerte finden sich in Tab. 2 zusammengefaßt.

Die Kraft bzw. die "systolische Spannung" (Tab. 1) hatte bei isometrischer Registrierung einen etwa um den Faktor 3 höheren Wert.

Ebenso waren auch die isometrisch gefundenen Werte für mittlere und

maximale Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeiten jeweils zwei- bis dreimal höher. Ferner wurden unter isometrischen Bedingungen um 25 bzw. 35 msec längere Anstiegs- und Erschlaffungszeiten gefunden, was dann für die Gesamtdauer eine Differenz von etwa 60 msec ergab. Prozentual bedeutet dies eine Abweichung zwischen 10 und 20%. Zusätzlich wurde für die isometrisch arbeitenden Muskeln etwa die doppelte Vorspannung gemessen ("diastolische Spannung" in Tab. 1).

3. Einfluß von Theophyllin auf die verschiedenen muskelmechanischen Parameter bei auxotonischer Registrierung und Vergleich mit den isometrisch gefundenen Ergebnissen

Die zweite Versuchsreihe unterschied sich von der isometrischen Serie lediglich dadurch, daß die Kontraktionen der Papillarmuskeln ohne und mit Theophyllin auxotonisch registriert wurden (Einzelheiten siehe Methode). Die Ergebnisse dieser Serie finden sich in den Abb. 3 bis 7 (offene Symbole). Wie Abb. 3 zeigt, wirkte Theophyllin auch unter auxotonischen Bedingungen konzentrationsabhängig positiv inotrop. Es führte bei $2,2 \times 10^{-2}$ M zu einer Verdoppelung der Ausgangskraft und bei supramaximaler Konzentration kam es wieder zur Abschwächung des positiv inotropen Effektes. Nach dem Ausspülen entsprach die Kraft wieder dem Ausgangswert. Beim Vergleich der beiden unterschiedlichen Methoden ergibt sich für den Parameter Kraft: Die Ausgangslage ist bei isometrischer Registrierung etwa dreimal höher. Diese Differenz vergrößerte sich mit zunehmender Substanzkonzentration noch etwas, sodaß das auxotone Kurvenprofil zwischen den Meßpunkten weniger steil verläuft. Nach dem Ausspülen war der Theophyllineinfluß bei auxotonischer Registrierung vollkommen reversibel, während bei der isometrischen Serie sich die Kraft gegenüber ihrem Ausgangswert um etwa 40% verminderte. Die linke Hälfte der Abb. 4 zeigt die Wirkung von Theophyllin auf die

Anstiegszeit. Diese war vor Substanzzugabe bei der auxotonischen Versuchsreihe durchschnittlich 35 msec kürzer als bei isometrischer Registrierung. Sie verlängerte sich zunehmend unter Theophyllineinfluß. Die Verlängerung der auxotonisch gemessenen Anstiegszeit betrug im Konzentrationsbereich von $4,5 \times 10^{-3}$ bis $2,2 \times 10^{-2}$ M etwa 30% der Ausgangsanstiegszeit. Dabei kam es in diesem Konzentrationsbereich zu einer Verschmelzung der beiden Kurvenprofile. Somit ergibt sich beim Vergleich, daß unter auxotonen Bedingungen sich die Anstiegszeit von einer tieferen Ausgangslage prozentual stärker bis zu denselben Maximalwerten verlängert hat.

Auf der rechten Hälfte der Abb. 4 ist die Wirkung von Theophyllin auf die Erschlaffungszeit dargestellt. Bei auxotonischer Registrierung zeigte die Erschlaffungszeit in den vier niedrigeren Konzentrationen eine leichte Tendenz zur Abnahme, bei den drei folgenden Konzentrationen kam es jedoch sehr rasch zur Verlängerung bis zu fast dem dreifachen Ausgangswert bei der höchsten Konzentration.

Beim Vergleich mit den isometrisch gefundenen Resultaten liegen die auxotonen Werte der Erschlaffungszeit alle um etwa 10 % niedriger; im statistischen Test erwiesen sich die Kurvenprofile der beiden Registrierarten jedoch als identisch (s.u.).

Abb. 5 zeigt die Veränderung der Gesamtdauer. Auf die Gesamtdauer hatte Theophyllin in den drei niedrigsten Konzentrationen keinen Einfluß. Ab $4,5 \times 10^{-3}$ M kam es dann zu einer Verlängerung, bei der supramaximalen Konzentration hatte sich die Gesamtdauer etwa verdoppelt. Beim Vergleich der beiden Kurvenprofile liegen die auxotonischen Werte durchschnittlich 55 msec tiefer bei fast parallelem Verlauf der Kurven.

Abb. 6 läßt den Einfluß von Theophyllin auf mittlere (links) und maximale (rechts) Anstiegsgeschwindigkeit erkennen. Qualitativ lassen sich kaum Unterschiede feststellen. Beide zeigen das gleiche glocken-

förmige Kurvenprofil wie die Kraft, das heißt eine Zunahme der Kraft ging einher mit einer Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit.

Beim Vergleich der isometrischen mit den auxotonischen Parameterwerten liegen die isometrischen etwa zwei- bis dreimal höher. Außerdem sind auch hier die Steigungen zwischen den Meßpunkten auxotonisch weniger steil. Wie bei der Kraft ist nach Ausspülen der Substanz der Theophyllineffekt bei auxotonischer Registrierung reversibel, während die isometrisch ermittelten K_2 - Werte ähnlich wie bei der Kraft um etwa 40% unter den Ausgangswerten K_1 liegen.

Abb. 7 zeigt die mittlere und maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit, die bei unterschiedlichen Absolutwerten sich jedoch in ihren Kurvenprofilverläufen ähnlich sind. Auch die auxotonischen Parameterwerte nahmen bis zu einem Maximum zu, das bei $10^{-2}M$ lag. Bei der folgenden maximal positiv inotrop wirkenden Konzentration kam es jedoch zu einer Wiederabnahme der Werte, bei der supramaximalen Konzentration und nach dem Ausspülen entsprach die Erschlaffungsgeschwindigkeit wieder den Ausgangswerten.

Damit ergeben sich zwischen auxotonisch und isometrisch registrierten Werten hinsichtlich der Erschlaffungsgeschwindigkeit zwei Unterschiede. Erstens liegen die isometrischen Kurvenprofile etwa zwei- bis dreimal höher und zweitens wird auxotonisch bei supramaximaler Konzentration und nach dem Ausspülen der Ausgangswert nicht unterschritten.

Zur statistischen Sicherung dieser Befunde wurde die Profilanalyse für zwei unabhängige Gruppen (MORRISON, 1967) durchgeführt. Nach den Ergebnissen dieses Testverfahrens (siehe Tab. 3) ist nur für den Parameter "Erschlaffungszeit" anzunehmen, daß das die Versuche mit auxotonischer Registrierung und das die isometrische Versuchsreihe charakterisierende Durchschnittsprofil vollständig übereinstimmen (Annahme der Hypothese 2). Für den Parameter "maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit" war die Parallelitätshypothese anzunehmen,

die Identitätshypothese jedoch abzulehnen. Für alle übrigen statistisch geprüften Meßgrößen erwiesen sich isometrisches und auxotonisches Durchschnittsprofil als nicht parallel und somit auch als nicht identisch.

D. DISKUSSION

1. Einführung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Veränderung von verschiedenen muskelmechanischen Parametern (Kraft, Anstiegszeit, Erschlaffungszeit, Gesamtdauer, mittlere und maximale Anstiegsgeschwindigkeit sowie mittlere und maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit) bei sieben "therapeutischen" Theophyllinkonzentrationen (zwischen $4,5 \times 10^{-4}$ und $4,5 \times 10^{-2} M$) und bei zwei unterschiedlichen Registrierbedingungen (isometrisch, auxotonisch) untersucht.

Als Versuchsobjekt wurde der isolierte Katzenpapillarmuskel gewählt, da er sich für solche Untersuchungen in besonderer Weise eignet (Lit. bei KUSCHINSKY und MUSCHOLL, 1956; REITER, 1967; THORP und COBBIN, 1967) und bei den vergleichbaren früheren Arbeiten ebenfalls verwendet wurde (MARCUS et al., 1972; BLINKS et al., 1972).

2. Einfluß von Theophyllin auf die verschiedenen muskelmechanischen Parameter bei isometrischer Registrierung

Unter isometrischen Versuchsbedingungen führte Theophyllin ($4,5 \times 10^{-4}$ bis $2,2 \times 10^{-2} M$) zu einer konzentrationsabhängigen Steigerung der Kontraktionskraft. Bei der höchsten verwendeten Theophyllinkonzentration ($4,5 \times 10^{-2} M$) war der positiv inotrope Effekt nur noch halbmaximal, ohne daß es jedoch bereits zu einer Kontraktur kam. Nach dem Ausspülen der Substanz wurde der Ausgangswert der Kontraktionskraft vor Theophyllinzugabe erheblich (um ca 40%) unterschritten. Die Ursache hierfür ist unklar. Verschiedene Tatsachen deuten allerdings

darauf hin, daß ein Nachlassen der Ausgangsspannung ursächlich dafür verantwortlich ist. Dadurch, daß ein Muskel seine Ausgangslage auf dem Längenspannungsdiagramm verändert, ändert sich gleichzeitig seine Kraft. Die Verkürzung eines exzidierten Muskels führt auch zu einer Änderung seines "Plastischen Tonus". Diese Änderung ist durch passive Dehnung allein nicht reversibel. Unter isometrischen Bedingungen neigen die sich verkürzenden Muskeln zu einer erneuten Verlängerung (REICHEL, 1960; REIN und SCHNEIDER, 1960). Eine derartige Ver-
ringerung der Ausgangsspannung als Folge dieser Vorgänge kann über-
prüft und mittels eines geeigneten Feintriebes korrigiert werden (REITER, 1967). In der vorgelegten Untersuchung wurde auf dieses "Nachspannen" verzichtet, da bei der zeitlich vorher durchgeführten auxotonischen Versuchsreihe sich keine Veränderung in der Ausgangs-
spannung gezeigt hatte und außer der registriertechnischen Abänderung alle übrigen Versuchsbedingungen gleich bleiben sollten. Es fand sich nun aber bei den isometrischen Registrierkurven auch nach der Äquili-
brierungszeit noch ein zwar minimales, aber kontinuierliches Absinken der Grundlinie, das schließlich bei Versuchsende einer Vorspannungs-
minderung von mitunter mehr als 10% entsprach. Somit dürfte die Dehnung des Muskels unter isometrischen Bedingungen auf Grund seiner Plastizität in erster Linie an diesem Effekt beteiligt sein. Theophyllin führte zu einer Verlängerung der Anstiegszeit; die Zunahme war im Konzentrationsbereich von $4,5 \times 10^{-3}$ bis $2,2 \times 10^{-2}$ M Theophyllin etwa gleichgroß und machte etwa 10% des Ausgangswertes vor Substanz-
zugabe aus. Mittlere und maximale Anstiegsgeschwindigkeit nahmen gleichmaßen wie die Kraft auf etwa den doppelten Betrag zu, wobei sie sich untereinander lediglich hinsichtlich ihrer Absolutwerte unter-
schieden. Daraus ergibt sich, daß die Kontraktionskraftzunahme durch Theophyllin mit einer Verlängerung der Anstiegszeit und insbesondere einer Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit einhergeht. Diese Ergebnisse stehen damit im Einklang mit bereits früher erhobenen Befunden

(MARCUS et al., 1972; BLINKS et al., 1972). Der Zusammenhang zwischen der Steigerung der Kontraktionskraft einerseits und der Verlängerung der Anstiegszeit sowie Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit andererseits, wird zusätzlich dadurch unterstrichen, daß bei der supra-maximalen Konzentration alle drei Meßgrößen sich wieder gleichsinnig verminderten.

Die Erschlaffungszeit blieb bei den vier niedrigsten Theophyllinkonzentrationen unverändert, um sich aber bei den drei höheren Konzentrationen relativ rasch und beträchtlich (bis zum Dreifachen) zu verlängern. Das bedeutet, daß Theophyllin zunächst positiv inotrop wirkt, ohne die Erschlaffungszeit zu verändern. Als Zweites zeigt sich, daß Theophyllin in besonderer Weise speziell den Erschlaffungsvorgang beeinflußt, indem es in höheren Konzentrationen den kontraktilen Zustand verlängert, ohne jedoch auch gleichzeitig die Kontraktionskraft weiter zu steigern. Das glockenförmige Kurvenprofil von mittlerer und maximaler Erschlaffungsgeschwindigkeit wies zunächst ebenfalls einen Anstieg, d.h. eine konzentrationsabhängige Erschlaffungsgeschwindigkeitszunahme auf. Nach dem Maximalwert bei 10^{-2} M Theophyllin kam es jedoch zu einer Wiederabnahme bei $2,2 \times 10^{-2}$ M in Dissoziation zum positiv inotropen Effekt, der erst bei dieser Konzentration sein Maximum erreicht hatte. Deutlicher wird dieses Phänomen noch bei der supramaximalen Konzentration, bei der der positiv inotrope Effekt immerhin noch halbmaximal war, die Erschlaffungsgeschwindigkeit aber ihren Ausgangswert vor Substanzzugabe bereits um etwa 30% unterschritten hatte. Auf der gleichen Ebene wie Erschlaffungszeit und -geschwindigkeit kann auch die Veränderung der Gesamtdauer interpretiert werden. Auch bei ihr kommt es erst bei den vier höheren Theophyllinkonzentrationen zu einer Verlängerung. Dies bedeutet, daß die Erschlaffungsparameter in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der Kraftzunahme stehen, auch wenn sie bei den meisten Konzentrationen ein der Kraftänderung gleichsinniges Verhalten zeigten.

3. Vorbemerkungen zur auxotonischen Versuchsreihe

Bevor die auxotonischen Ergebnisse diskutiert werden können, sind noch einige grundsätzliche Bemerkungen notwendig. Isometrische und isotonische Zuckungen sind Grenzfälle aller möglichen Kontraktionsformen. Meist handelt es sich um eine Kombination aus diesen beiden Formen. Je nachdem welcher dieser beiden Anteile zuerst wirksam wird, unterscheidet man Unterstützungs- und Anschlagszuckungen (engl. afterload- und stop-contractions; Lit. s. z.B. REICHEL, 1960). Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich -registriertechnisch bedingt- wiederum um eine Zwischenform aus diesen beiden, d.h. es ist nicht möglich, die Kontraktion in eine isometrische und isotonische Phase aufzutrennen, sondern beide laufen gleichzeitig ab.

Während es in der unter isometrischen Bedingungen durchgeführten Versuchsreihe also praktisch zu einer Anschlagszuckung des Muskels kam, liegen in der auxotonischen Registrierform folgende methodischen Gegebenheiten vor: Die Registrierung erfolgte über einen Dehnungsmeßstreifen, der zur Registrierung von 1 g eine Auslenkung um 0,4 mm erfährt. Die Verbindung von Muskeln und Dehnungsmeßstreifen erfolgt durch einen Seidenfaden, der sowohl eine materialeigentümliche Verlängerung als auch eine Scherung und Torsion zuläßt. Bei Katzenpapillarmuskeln von 5 mm durchschnittlicher Gesamtlänge und bei einer gemessenen Kraftzunahme bis zu 2,5 g entspricht in diesem Falle die Muskellängenänderung, die allein für die Auslenkung des Dehnungsmeßstreifens benötigt wird, etwa 20% seiner ursprünglichen Länge. Hierzu addiert sich dann noch der unbekannte Betrag, der auf Kosten des Seidenfadens angenommen werden muß. Damit erscheint es sinnvoll, die Kontraktion eines Muskelpräparates in einer solchen Versuchsanordnung als auxotonisch zu bezeichnen. Eine zusätzliche Unsicherheitskomponente liegt bei der auxotonischen Registriermethode noch darin, daß die Längenänderung des Aufnahmesystems (Dehnungsmeß-

streifen, Seidenfäden) in Abhängigkeit zur entwickelten Muskelkraft variiert.

4. Einfluß von Theophyllin auf die verschiedenen muskelmechanischen Parameter bei auxotonischer Registrierung und Vergleich mit den isometrisch gefundenen Ergebnissen

Bei absoluter Auswertung zeigte das Kurvenprofil der Kontraktionskraft auxotonisch eine dreimal niedrigere Ausgangslage als bei isometrischer Registrierung. Auch für die Theophyllineffekte ergab sich dieser Unterschied um den Faktor 3 bei im Wesentlichen ähnlichem, isometrisch allerdings etwas steilerem Kurvenverlauf. Zu einer Verdoppelung der Kontraktionskraftwerte gegenüber ihrem Wert vor Substanzzugabe kam es bei beiden Methoden bei $2,2 \times 10^{-2}$ M. Dies würde somit bei einer relativen Auswertung etwa identische Werte ergeben. Bei "absolut" unterschiedlichen, aber "prozentual" etwa gleichen Theophyllineffekten ergibt sich für das ungefähr dreimal niedriger liegende auxotonische Kurvenprofil logischerweise ein weniger steiler Anstieg zwischen den einzelnen Meßpunkten.

Nach dem Ausspülen von Theophyllin zeigte sich nur in der auxotonischen Versuchsreihe die Wirkung auf die Kraft voll reversibel. Hiervon unterscheiden sich die Muskeln der isometrischen Versuchsreihe, deren Kraft am Versuchsende gegenüber der ursprünglichen Kraft um etwa 40% vermindert war. Das unterschiedliche Niveau der Absolutwerte erklärt sich aus folgenden Überlegungen. Die Kurve der auxotonischen Maxima liegt von Natur aus niedriger als die der isometrischen Maxima. Zusätzlich geht bei auxotonischer Registrierung ein Teil der Kontraktionskraft als Verformungsarbeit des Systems verloren.

Die Unterschiede der Werte nach Ausspülen der Substanz haben vermutlich ihre Ursache darin, daß bei der auxotonischen Kontraktion auch

eine isotonische Komponente wirksam wird. Da ein plastisch gedehnter Muskel sich unter isotonischer Kontraktion wieder verkürzt (REIN - SCHNEIDER, 1960; REICHEL, 1960), hat sich in diesem Experiment dieser Effekt mit der gegensätzlichen isometrischen Wirkung auf die Muskellänge wieder ausgeglichen, sodaß die Vorspannung konstant bleiben konnte.

Die auxotonisch registrierte Anstiegszeit ist zu Beginn der Versuche durchschnittlich etwa 35 msec kürzer, die Verlängerung um 30% aber wesentlich deutlicher als in der isometrischen Serie (10%). Im Konzentrationsbereich von $4,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ bis $2,2 \times 10^{-2} \text{ M}$ ist die Anstiegszeit bei beiden Methoden gleich lang. Wie ist dieses unterschiedliche Verhalten der Dosiswirkungskurven erklärbar?

Das auxotone System spricht infolge seiner größeren Trägheit erst nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung an. Während dieser Latenzzeit ist der Muskel zwar bereits aktiv, was aber noch nicht in einer Veränderung der Grundlinie bzw. als Änderung der isometrischen Kontraktionskurve zum Ausdruck kommt. In diesem Verhalten ist der jeweils unterschiedliche Ausgangswert begründbar, nicht jedoch die Annäherung der beiden Kurvenprofile. Die Erklärung hierfür ergibt sich aus den folgenden Überlegungen. Wie oben bereits ausgeführt, kam es in der isometrischen Versuchsserie zu einer Verminderung der Vorspannung während des Versuchs. Dadurch erhöhte sich zweifellos die Latenzzeit dieser Muskeln, d.h. die Zeit, die auf die isotonische Komponente der Muskelaktion entfiel und die wegen der registriertechnischen Besonderheiten nicht meßbar war. Die stete Zunahme dieser Latenzzeit bei der isometrischen Serie ging auf Kosten der registrierten Anstiegszeitzunahme. Da bei der auxotonischen Versuchsreihe zwar eine gewisse Latenzzeit von vornherein vorhanden, aber doch in ihrem Ausmaß konstant war, mußte es in diesem Falle zu einer Annäherung der Kurven auch kommen, wenn die absolute Zunahme der Anstiegszeit bei beiden Registriersystemen gleich gewesen wären.

Für die Erschlaffungszeit fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsreihen. Dies steht keinesfalls im Widerspruch zu den vorhergehenden Ausführungen, wenn man annimmt, daß es erstens ein genau umgekehrt ablaufender und zweitens ein überwiegend passiver Vorgang ist. Daß das auxotonische Kurvenprofil zwar augenscheinlich etwas tiefer liegt, verdeutlicht sogar, daß der Rückstellwiderstand des auxotonischen Systems, d.h. seine Rigidität infolge größerer extramuskulärer Elastizität geringer war.

Die Anstiegsgeschwindigkeit zeigt bei der auxotonischen Versuchsserie ein qualitativ der isometrischen vergleichbares Kurvenprofil. In quantitativer Hinsicht liegt es etwa zwei- bis dreimal niedriger und hat auch wesentlich geringere Steigungen zwischen den einzelnen Meßpunkten. Dies erklärt sich damit, daß auch eine dreifach geringere Kraft registriert wurde und daß bei der auxotonischen Versuchsserie von den gleichzeitig isotonisch und isometrisch ablaufenden Vorgängen nur letztere aufgezeichnet wurden.

Für die Erschlaffungsgeschwindigkeit ergab sich statistisch eine Parallelität der Kurvenprofile, d.h. bei unterschiedlichen Absolutwerten (isometrisch fast dreimal höher) waren die Theophyllineffekte auf die Erschlaffungsgeschwindigkeit absolut gleich. Die unterschiedlichen Absolutwerte haben damit ihre Ursache allein in der Verschiedenheit der gemessenen Kontraktionskraft (s. o.).

5. Wertung der untersuchten Parameter im Hinblick auf die Theophyllinwirkung

Theophyllin, das von den bekannten Xanthinderivaten am stärksten positiv inotrop wirkt (KUSCHINSKY und MUSCHOLL, 1956; RITCHIE, 1970; BLINKS et al., 1972), verstärkte bei der vorliegenden Untersuchung die Kontraktionskraft um etwa 100% am Katzenpapillarmuskel.

Diesen maximalen Effekt hatte es nur bei einer Konzentration ($2,2 \times 10^{-2} \text{ M}$). Bereits bei der doppelten Konzentration sank der positiv inotrope Effekt wieder auf 50% ab. Die Anstiegszeit verlängerte sich unter dem Einfluß von Theophyllin, wobei die Zunahme von 30% (bei der auxotonischen Registrierung!) vermutlich die realistischere Größenordnung angibt. Die Anstiegsgeschwindigkeit steigerte sich fast parallel mit der Zunahme der Kraft. Damit ergibt sich, daß die Zunahme der Kontraktionskraft unter dem Einfluß von Theophyllin einherging mit einer Zunahme von Anstiegszeit und Anstiegsgeschwindigkeit. Diese Befunde stimmen überein mit den Ergebnissen der Literatur (MARCUS et al., 1972; BLINKS et al., 1972).

Die Erschlaffungszeit blieb bei den vier niedrigeren Konzentrationen unverändert, die rasche Zunahme bei den drei höheren Konzentrationen war allerdings erheblich. Bei diesem Parameter läßt sich weniger ein Zusammenhang mit dem positiv inotropen Effekt als mit der verwendeten Theophyllinkonzentration herstellen.

Die Verlängerung der Gesamtdauer (BLINKS et al., 1972) konnte in dieser Arbeit präzisiert werden als überwiegende Folge der Erschlaffungszeitzunahme.

Die Erschlaffungsgeschwindigkeit wurde unter dem Einfluß von Theophyllin ebenfalls gesteigert. Bei $4,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ war sie infolge der hier bereits sehr ausgeprägten Erschlaffungszeitzunahme aber sogar um bis zu 30% unter den Ausgangswert abgefallen.

Beim Vergleich der mittleren mit der maximalen Anstiegs- und ebenso auch Erschlaffungsgeschwindigkeit ließ sich keine zusätzliche Information durch Auswertung der maximalen gegenüber der mittleren feststellen. Somit dürfte in zukünftigen Arbeiten der enorme Auswert- und Umrechnungsaufwand, der zur Ermittlung von maximaler Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit erforderlich ist, entbehrlich sein. Diese Schlußfolgerung gilt natürlich nur für Versuche zur Theophyllinwirkung

mit ähnlichem Versuchsaufbau, denn rein theoretisch ist auch ein umgekehrtes Verhalten dieser beiden Parameter bei anderen Mechanogrammkurven denkbar.

Bei der Wiederabnahme der Kontraktionskraft bei supramaximaler Konzentration kam es nicht zu Kontrakturen des Katzenpapillarmuskels wie beim Vorhof (SCHOLZ und de YAZIKOF, 1971) oder beim Papillarmuskel des Meerschweinchens (BECHTOLD, 1971). Es bestätigt sich damit die Vermutung dieser Autoren, daß die Kontraktur für die Wiederabnahme des positiv inotropen Effektes nicht allein verantwortlich gemacht werden kann.

6. Wertung der Registriermethode

Bei der in der Methode beschriebenen isometrischen Versuchsanordnung handelt es sich um ein sehr effizientes Verfahren zur Messung isometrischer Kontraktionen. Der Differenztransformator, dessen Auslenkung im μ - Bereich liegt, und der verwendete starre Draht mit direkter Einklemmung des Papillarmuskels in die untere Muskelhalterung ermöglichen eine Übertragung der isometrischen Kontraktion mit relativ minimalem Energieverlust. Bei sonst gleichen Bedingungen wurde ein dreimal höherer Wert für die Kraft registriert als in der auxotonischen Versuchsanordnung. Der Vorteil gegenüber der Verwendung von konventionellen Dehnungsmeßstreifen wird deutlich in Anbetracht der begrenzten Kraftentwicklung der Präparate. Auch der verwandte Draht dürfte nicht nur dem Seidenfaden, sondern auch Silber- oder Goldkettchen (THORP and COBBIN, 1967; REITER, 1967) überlegen sein, da letztere nicht in sich stabil sind und somit eher zu Scherung, Torsion und Schwingung neigen. Dies kann den Kontraktionsablauf stören (z.B. Nachschwankungen) und zu Energieverlusten führen. Die Vorteile der isometrischen Versuchsanordnung bestehen in erster Linie darin, daß sowohl der Unsicherheits-

faktor der Längenänderung des Systems eliminiert ist, als auch die zu messenden Substanzeffekte deutlicher und besser auswertbar sind. Außerdem können auf diese Weise auch Präparate mit geringerer Kraftentwicklung in die Untersuchung mitaufgenommen werden. Letzteres bedeutet, daß zum Beispiel für vergleichende Versuche auch Papillarmuskeln kleinerer Versuchstiere (z.B. Ratten, o.a.) verwendet werden können und daß es andererseits bei größeren Versuchstieren (Katzen) zur Einsparung von Versuchstieren kommen kann.

Als Nachteil der isometrischen Versuchsanordnung hat sich erwiesen, daß bei der isometrischen Kontraktion ein kontrolliertes Nachspannen während des Versuches erforderlich ist (s. auch REITER, 1967).

Abschließend und zusammenfassend ist zu betonen, daß die Unterschiede, die sich zwischen beiden Registriermethoden ergeben haben, im Wesentlichen rein quantitativer Natur waren, sich aus den unterschiedlichen muskelphysiologischen Bedingungen erklären lassen und somit hinsichtlich der Substanzwirkung weitgehend ohne Bedeutung sind.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Am isolierten elektrisch gereizten Katzenpapillarmuskel wurde der Einfluß von Theophyllin auf acht verschiedene muskelmekanische Parameter bei sieben Konzentrationen zwischen $4,5 \times 10^{-4}$ und $4,5 \times 10^{-2}$ M untersucht. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

1. Die Kontraktionskraft wurde konzentrationsabhängig gesteigert. Diese Steigerung war bei $2,2 \times 10^{-2}$ M maximal und nahm bei weiterer Konzentrationserhöhung wieder ab.
2. Es kam ebenfalls zu einer konzentrationsabhängigen Zunahme der Anstiegszeit.
3. Mit zunehmender Kontraktionskraft erhöhte sich auch die Anstiegsgeschwindigkeit.
4. Die Erschlaffungszeit blieb bei den vier niedrigsten Konzentrationen unverändert, während die höheren Konzentrationen zu einer ausgeprägten Verlängerung der Erschlaffungszeit führten.
5. Die Gesamtdauer als Summe von Anstiegszeit und Erschlaffungszeit spiegelt im Wesentlichen die Veränderungen der letzteren wieder.
6. Die Erschlaffungsgeschwindigkeit wurde durch Theophyllin zunächst gleichfalls beschleunigt; bei der "supramaximalen" Konzentration von $4,5 \times 10^{-2}$ M kam es jedoch sogar zu einer Verminderung der Erschlaffungsgeschwindigkeit unter den Ausgangswert.
7. Maximale Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit erbrachten gegenüber der mittleren Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit lediglich quantitativ unterschiedliche Ergebnisse.

8. Die Ursachen für das mechanographisch ungleichsinnige Verhalten von Kraft, Anstiegszeit und Anstiegsgeschwindigkeit einerseits und der Erschlaffungszeit und Erschlaffungsgeschwindigkeit andererseits ist vermutlich in den durch Theophyllin initiierten biochemischen Prozessen zu suchen und bedarf weiterer differenzierterer Untersuchungen.

Mit zwei verschiedenen Versuchsanordnungen wurden diese Effekte in einer Serie als isometrische, in der anderen als auxotonische Muskelkontraktionen registriert und miteinander verglichen. Dabei zeigte sich Folgendes:

1. Die Erschlaffungszeit blieb als einziger Parameter von der Art der Registrierung unbeeinflusst.
2. Der Theophyllineffekt auf die Erschlaffungsgeschwindigkeit war bei beiden Methoden gleich; unterschiedlich waren allerdings die Ausgangswerte. Die Wirkungsprofile verliefen also parallel.
3. Bei sämtlichen übrigen Parametern konnte keine Übereinstimmung zwischen isometrischen und auxotonen Kurvenprofilen gefunden werden. Ihre Interpretation aber hinsichtlich der qualitativen Theophyllinwirkung war bei beiden Methoden gleich.
4. Insgesamt muß der isometrischen Registrieremethode der Vorzug gegeben werden. Sie ist zwar technisch etwas aufwendiger, aber die Substanzeffekte zeigen sich deutlicher und sie ist ferner mit weniger Unsicherheitsfaktoren behaftet.

F. LITERATURVERZEICHNIS

BECHTOLD, H.:

Über die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin und Adrenalin
an Vorhöfen und Papillarmuskeln des Meerschweinchenherzens bei
Normaltemperatur und Hypothermie.

Inauguraldissertation, Mainz (1971)

BLINKS, J.R., C.B. OLSON, B.R. JEWELL and P. BRAVENY:

Influence of caffeine and other methylxanthines on mechanical
properties of isolated mammalian heart muscle.

Circulation Res. 30, 367-392 (1972)

KLAUS, W.:

Neuere Aspekte über den Wirkungsmechanismus der Herzglykoside
Z. nat.-med. Grundlagenforschung 2, 43-117 (1964)

KOCH-WESER, J.:

Effect of rate change on strength and time course of contraction
of papillary muscle.

Am. J. Physiol. 204, 451-457 (1963)

KUSCHINSKY, G. und E. MUSCHOLL:

Die Wirkung von Theophyllin, Coffein und Theobromin auf
Kontraktionskraft, Erregbarkeit, Refraktärzeit und Spontanfrequenz
des isolierten Herzmuskels der Katze.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 229,
348-359 (1956)

LEE, K.S. and W. KLAUS:

The subcellular basis for the mechanism of inotropic of cardiac glycosides.

Pharmakol. Rev. 23, 193-261 (1971)

MARCUS, M.L., C.L. SKELTON, L.E. GRAUER and S.E. EPSTEIN:

Effects of theophylline on myocardial mechanics.

Am. J. Physiol. 222, 1361-1366 (1972)

MORRISON, D.F.:

Multivariate statistical methods.

Mc Graw-Hill Book Company, New York (1967)

REICHEL, H.:

Muskelphysiologie

In: Lehrbuch der Physiologie von W. Trendelenburg und E. Schütz.

Springer Verlag, Berlin (1960)

REIN, H. und SCHNEIDER, M.:

Lehrbuch der Physiologie

Springer Verlag, Berlin (1960)

REITER, M.:

Die Wertbestimmung inotrop wirkender Arzneimittel am isolierten Papillarmuskel.

Arzneim.-Forschung 17, 1249-1253 (1967)

REITER, M.:

Drugs and heart muscle

Ann. Rev. Pharamcol. 12, 111-124 (1972 a)

REITER, M.:

Differences in the inotropic cardiac effects of noradrenaline
and dihydro-ouabain.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 275, 243-250 (1972 b)

REITER, M. und H.G. SCHÖBER:

Die positiv inotrope Adrenalinwirkung auf den Meerschweinchen-
papillarmuskel bei Variation der äußeren Ca^{++} - und Na^{+} -
Konzentration.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 250,
9-20 (1965)

SCHOLZ, H. und E. de YAZIKOF:

Über den Mechanismus der positiv inotropen Wirkung von Theo-
phyllin am Warmblüterherzen.

I. Einfluß der extrazellulären Ca^{++} , Na^{+} - und K^{+} -Konzentration
und von Reserpin.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 271, 374-395 (1971)

RITCHIE, J.M.:

Central nervous system stimulants:

II. The xanthines

In: Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th ed., pp. 358-370

Eds.: L.S. Goodman and A. Gilman, Macmillan, New York (1970)

THORP, R.H. and L.B. COBBIN:

Cardiac stimulant substances

Academic press, New York and London (1967)

Wissenschaftliche Tabellen:

Documenta Geigy

7. Auflage, 2. Nachdruck (1973)

Lebenslauf

Als Zweiter von vier Söhnen des Schuhfabrikarbeiters Hermann Greiner und seiner Ehefrau Anna geb. Krämer wurde ich am 11. Juli 1948 in Pirmasens geboren.

Meine Reifeprüfung bestand ich 1968 am Altsprachlichen Gymnasium Pirmasens.

Nach einem verkürzten zwölfmonatigen Grundwehrdienst bei der Sanitätstruppe des Heeres begann ich im Wintersemester 1969 mein Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Hier legte ich auch im Sommersemester 1975 mein medizinisches Staatsexamen ab.

Am 11. Juli 1975 heiratete ich die medizinisch-technische Assistentin Angelika Köpke.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich am Pharmakologischen Institut der Universität Mainz und an der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Kliniken Wiesbaden. Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik am Hofgarten in Aschaffenburg.

Für ihre freundliche Unterstützung bei der praktischen Versuchsdurchführung und bei der Anfertigung der Abbildungen danke ich Frau H. Wessling - Seufert und Fräulein B. Schmelzle.

Besonderen Dank schulde ich Frau Dipl. Math. D. Müller für die Ausarbeitung eines Computerprogrammes zur Umrechnung der Meßergebnisse und Herrn Dipl. Psych. S. Wellek für seine kompetente Beratung bei der statistischen Bearbeitung.

Für die hilfreiche Durchsicht der Arbeit danke ich Herrn Dr. T. Meinertz.

